

Aus der Medizinischen Universitätsklinik Marburg
Direktor: Prof. Dr. med. G. A. Martini

**Ergometrische Belastungen von Dialysepatienten
bei verschiedenen Graden von Anämie**

**II. Das Verhalten der Acetacetat- und β -D-Hydroxy-
butyratkonzentrationen im venösen Blut**

INAUGURAL - DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin
des Fachbereiches Humanmedizin
der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von
Johannes Janssen
aus Hachenburg

Marburg/Lahn 1974

1975



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552319_0097

Aus der Medizinischen Universitätsklinik Marburg
Direktor: Prof. Dr. med. G. A. Martini

**Ergometrische Belastungen von Dialysepatienten
bei verschiedenen Graden von Anämie**

**II. Das Verhalten der Acetacetat- und β -D-Hydroxy-
butyratkonzentrationen im venösen Blut**

INAUGURAL - DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin
des Fachbereiches Humanmedizin
der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von
Johannes Janssen
aus Hachenburg

Marburg/Lahn 1974



Angenommen vom Fachbereich Humanmedizin

der Universität Marburg am 6.5.1975

gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs

Dekan: Prof. Dr. med. H. Oepen

Referent: Prof. Dr. med. H. Lange

Correferent: Prof. Dr. med. C. Bode

Meinen Eltern gewidmet

Ergometrische Belastungen von Dialyse-Patienten bei verschiedenen Graden von Anämie

II. Das Verhalten der Acetacetat- und β -D-Hydroxybutyratkonzentrationen im venösen Blut

A Fragestellung

- 1) Anämie bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz.
- 2) Die Beziehung zwischen chronischer Niereninsuffizienz und erhöhten Ketokörperwerten im Blut bei verschiedenem Grad der Anämie.
- 3) Das Verhalten der Ketokörper Acetacetat unter β -D-Hydroxybutyrat nach einer genau definierten Belastung in Bezug zum Grad der Anämie.

B Methodik

- 1) Untersuchungsgut
 - a) Kontrollkollektiv (Zahl, Alter, (HB))
 - b) Patientenkollektiv (Zahl, Alter, (HB))
- 2) Untersuchungsmethoden
 - a) Beschreibung eines einzelnen Untersuchungsganges
 - b) Messung der einzelnen Größen
 - aa) Hämoglobin
 - bb) Arbeit
 - cc) Acetacetat im Blut
 - dd) β -D-Hydroxybutyrat im Blut
 - ee) unblutige Kreislaufgrößen
 - c) Errechnete Größen
 - aa) Quotient Hydroxybutyrat/Acetacetat
 - bb) Summe Hydroxybutyrat + Acetacetat

- 3) Statistische Methoden der Auswertung
 - a) Varianzanalyse
 - b) Multiple Mittelwertsvergleiche nach Duncan

C Ergebnisse

- 1) Geleistete Arbeit am Fahrradergometer
- 2) Acetacetatkonzentrationen im Blut
 - a) Vergleich der Ruhewerte mit den Werten nach Belastung, mit den Werten nach 15 Minuten und nach 30 Minuten nach Belastung für jede einzelne Gruppe
 - b) Gruppenvergleich: Vergleich zeitgleicher Werte miteinander
- 3) β -D-Hydroxybutyratkonzentrationen im Blut
 - a) siehe C 2
 - b) siehe C 2
- 4) Die Summe von Acetacetat und β -D-Hydroxybutyrat
 - a) siehe C 2
 - b) siehe C 2
- 5) Unblutige Kreislaugrößen
 - a) siehe C 2
 - b) siehe C 2

D Diskussion

- 1) Die Beziehung zwischen verminderter Nierenfunktion und der Erhöhung der Säuren Acetacetat und β -D-Hydroxybutyrat im Blut
- 2) Das Absinken von Acetacetat und β -D-Hydroxybutyrat nach Belastung als möglicher Ausdruck einer gegenüber der Lipolyse relativ gesteigerten Utilisation
- 3) Steigerung des Herzminutenvolumens und damit der Sauerstofftransportkapazität

- 4) Der Zusammenhang zwischen der Anämie und der ketotischen Stoffwechsellaage bei chronisch Niereninsuffizienten

E Zusammenfassung

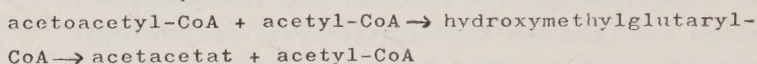
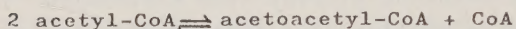
Durch Anheben der Hb-Konzentrationen von durchschnittlich 7,8 g % auf 10,5 g % wird bei chronisch Niereninsuffizienten eine deutliche Besserung der ketotischen Stoffwechsellaage erreicht.

A Fragestellung

Ein fast immer vorhandenes Symptom bei chronischer Niereninsuffizienz ist eine normochrome Anämie, die dann auftritt, wenn das Glomerulusfiltrat unter 40 ml/min. absinkt. Die Hämoglobinwerte des urämischen Nierenkranken liegen meist zwischen 40 und 60 % der Norm. Die Ursachen hierfür sind einerseits in einer gesteigerten Hämolyse und andererseits in einer verminderten Regenerationsrate des Knochenmarks zu suchen, wobei letzteres auf einen Erythropoetinmangel, zum Teil aber auch auf toxische metabolische Einflüsse unbekannter Art zurückzuführen ist (7).

Die durch die Anämie bedingte, herabgesetzte Sauerstofftransportkapazität wird beim chronisch Niereninsuffizienten zu ganz bestimmten Störungen des intermediären Stoffwechsels führen, von denen einige in der vorliegenden Arbeit untersucht werden sollen. Eine mehrfach schon in der Literatur beschriebene Störung ist die ketotische Stoffwechsellaage bei chronisch niereninsuffizienten Patienten, die in ihrem Ausmaß etwa der von Diabetikern mit gut eingestelltem Diabetes mellitus entspricht (16). Azetessigsäure und β -D-Hydroxybutyrat sind bei diesen beiden Gruppen gegenüber gesunden Kontrollkollektiven signifikant erhöht (16). Inwieweit diesen doch ähnlichen Störungen des intermediären Stoffwechsels bei Diabetikern und urämischen Nierenkranken eine gemeinsame Ursache zu Grunde liegt, oder aber ob verschiedene Mechanismen zu gleichen Stoffwechselentgleisungen führen, bleibt zu erörtern. Während der Pathogenese der Ketose beim Diabetes mellitus und beim Hunger in den letzten Jahren viel Aufmerksamkeit gewidmet wurden, sind derartige Untersuchungen bei chronischer Urämie noch nicht sehr zahlreich.

Beiden Zuständen gemeinsam ist ein erhöhter Anfall von aktivierter Essigsäure und zwar in einem solchen Ausmaß, daß diese im Citratzyklus nicht mehr vollständig verwertet werden kann und sich somit vermehrt zu den Ketokörpern Acetacetat und β -D-Hydroxybutyrat nach folgenden von Lynen und anderen 1958 entdecktem und heute allgemein akzeptiertem Mechanismus umbildet (3):



Die freie Acetessigsäure kann als β -Ketosäure spontan zum Aceton decarboxylieren (Anteil sehr gering) (1) oder zum β -D-Hydroxybutyrat durch eine NAD^+ -abhängige Dehydrogenase reduziert werden (26). Während beim Diabetes mellitus und im Hungerzustand hauptsächlich ein erhöhter Fettabbau (3), ein gestörter, beziehungsweise verminderter Fettaufbau (17), eine gesteigerte Gluconeogenese (3) und eine, was von geringerer Auswirkung ist, behinderte Oxydation von Acetyl-CoA im Krebszyklus (17) das Entstehen der Ketose bedingen, scheint bei chronischer Urämie der Schwerpunkt eher auf einer verminderten Utilisation von Acetyl-CoA zu liegen. So liegt die Vermutung nahe, daß sich der durch die Anämie bedingte Sauerstoffmangel hemmend auf den Ablauf der Atmungskette auswirkt. Das muß zu einer Abnahme des für ein Funktionieren des Citratzyklus so wichtigen H_2 -Akzeptors NAD^+ führen. Die Umlaufgeschwindigkeit des Zitronensäurezyklus wird kleiner und die Oxydation von aktivierter Essigsäure durch diesen abnehmen. Der erhöhte Acetyl-CoA Spiegel wird eine vermehrte Produktion von Ketokörpern in der Leber bedingen (3). In vivo Untersuchungen zeigten nämlich eine deutliche Beziehung zwischen der Konzentration aktivierter Essigsäure in der Leber und der Entwicklung einer Ketose (3).

Treffen obige Schlußfolgerungen zu, dann müßten bei chronisch niereninsuffizienten Patienten mit verschiedenen Hb-Konzentrationen unterschiedliche Blutketokörperspiegel zu messen sein. In dieser Hinsicht haben wir ein Kollektiv mit einem durchschnittlichen Hämoglobinwert von $7,8 \text{ g \%} \pm 0,40 \text{ (S.A.)}$ und dasselbe Kollektiv nach Vollbluttransfusionen mit einem Hämoglobinwert von durchschnittlich $10,5 \text{ g \%} \pm 0,71 \text{ (S.A.)}$ untersucht und mit einem gesunden Kontrollkollektiv verglichen. Ferner wird es aufschlußreich sein, das Verhalten von Acetacetat und β -D-Hydroxybutyrat bei diesen Kollektiven nach einer genau definierten Belastung zu verfolgen. Unseres Wissens nach sind solche Untersuchungen bei chronischer Urämie in der Literatur bisher noch nicht beschrieben worden.

Bei Gesunden jedoch zeigen die Kurven der Ketokörper Acetacetat und β -D-Hydroxybutyrat vor, während und nach Belastung charakteristische Verläufe, die mit obigen Überlegungen in vollem Einklang stehen. Während bzw. kurz nach einer Belastung (je nach Belastungsdauer) sinken die Konzentrationen von Acetacetat (14) und β -D-Hydroxybutyrat (5) im Blut signifikant ab, steigen wieder an und bleiben eine gewisse Zeit auf einem höheren Niveau. Das Absinken ist Ausdruck einer gesteigerten Utilisation der Ketokörper, wohingegen der darauffolgende Anstieg entweder als Überproduktion oder verminderte Utilisation anzusehen ist (5, 14). Wir haben die oben erwähnten Kollektive bei verschiedenen Graden der Anämie ($7,8 \text{ g \%}$ und $10,5 \text{ g \%}$) einer Belastung auf dem Fahrradergometer ausgesetzt und das Verhalten von Acetacetat und β -D-Hydroxybutyrat vor der Belastung, direkt danach, nach 15 Minuten und nach 30 Minuten nach Belastungsende untersucht.

B Methodik

1) Untersuchungsgut

Unser Kontrollkollektiv (Kollektiv G 15) bestand aus 9 gesunden Erwachsenen mit einem Durchschnittsalter von 22,9 Jahren $\pm$ 2,81 (S.A.). 8 davon waren männlichen und 1 weiblichen Geschlechts. Der durchschnittliche Hämoglobinwert betrug 15,4 g % $\pm$ 0,94 (S.A.). Keine der Kontrollpersonen war auffallend übergewichtig, keine litt an einem Diabetes mellitus, noch hatte jemand irgendwelche klinische Zeichen einer Nierenerkrankung. Auch war bei den Kontrollpersonen keine andere Krankheit bekannt.

Das Patientenkollektiv (Kollektiv P 8) setzte sich aus acht Personen zusammen, sechs Männern und zwei Frauen. Ihr Durchschnittsalter war 50,9 Jahre $\pm$ 12,71 (S.A.) und ihre durchschnittliche Hämoglobinkonzentration betrug 7,8 g % $\pm$ 0,40 (S.A.). Alle waren chronisch niereninsuffizient und alle hatten eine Kreatininclearance von weniger als 10 Milliliter pro Minute. Alle acht Personen des Kollektivs P 8 wurden regelmäßig 2 x wöchentlich ambulant mit der extrakorporalen Hämodialyse in der Medizinischen Universitätsklinik Marburg behandelt. Niemand aus Kollektiv P 8 war übergewichtig, bei niemandem war ein Diabetes mellitus oder eine Lebererkrankung bekannt (ausgeschlossen durch 4-wöchentliche Kontrollen von Nüchternblutzucker -unter 100 mg%, SGOT, SGPT, alkalischer Phosphatase, Bilirubin, Gesamteiweiß, Elektrophorese, Australiaantigen- und Australiaantikörperbestimmung). Die Untersuchungen des Kollektivs P 8 wurden zwei bis drei Stunden vor einer Dialysebehandlung durchgeführt.

Kollektiv P 10 setzte sich aus denselben Patienten wie Kollektiv P 8 zusammen; es unterschied sich jedoch in seinem durchschnittlichen Hämoglobinwert von 10,5 g % $\pm$ 0,71 (S.A.) von Kollektiv P 8. Nach ihrer ersten Untersuchung erhielten die Patienten des Kollektivs P 8 während zweier aufeinanderfolgender Dialysebehandlungen je 1000 ml Vollblut und wurden dann zwei bis drei Stunden vor ihrer nächsten Dialysebehandlung von uns zum zweiten Male untersucht.

2) Versuchsmethoden

Die Untersuchungen fanden in der Medizinischen Universitätsklinik Marburg statt. Die Untersuchungsgänge waren für alle Kollektive gleich:

Die Versuchsperson legte sich zunächst auf eine Liege und wurde aufgefordert, sich zu entspannen. Die Ruhezeiten vor Beginn eines Versuchs lagen zwischen 45 und 75 Minuten. Blutdruck, Puls und Atemfrequenz wurden alle 15 Minuten gemessen und dienten als Maßstab für die Ruhe. Mindestens zwei konstante Messungen von allen drei Größen gleichzeitig, im Durchschnitt waren es jedoch drei konstante Messungen, waren Vorbedingungen für den Beginn einer Untersuchung. War diese Voraussetzung erfüllt, so wurde bei Kollektiv G 15 aus einer Kubitalvene, bei den Kollektiven P 8 und P 10 mit Rücksicht auf die an beiden Unterarmen zur Durchführung der Hämodialyse gelegten Shuntverbindungen aus einer Vene des Handrückens etwa vier bis fünf ml Blut (Meßzeitpunkt 1) ohne Stauung entnommen. Ein bis zwei ml dieser Probe wurden sofort in ein mit 6-prozentiger, eisgekühlter Perchlorsäure beschicktes Reagenzglas gegeben, leicht geschüttelt und zunächst in einem Eisbehälter aufbewahrt. Das restliche Blut diente zur Bestimmung der Hämoglobinkonzentration. Die Versuchsperson setzte sich daraufhin auf das neben der Liege bereitgestellte Fahrradergometer und begann sogleich mit dem Treten. Sattelhöhe und Haltegriffe waren zuvor mit der Körpergröße der Versuchsperson abgestimmt worden. Nach sechsminütiger Belastung legte sie sich dann wieder unverzüglich auf die Liege. Blutdruck, Puls- und Atemfrequenz wurden erneut gemessen, während ein zweiter Untersucher gleichzeitig eine zweite Blutprobe für die enzymatische Analyse von Acetacetat und β -D-Hydroxybutyrat entnahm (Meßzeitpunkt 2). Derselbe Vorgang wurde nach weiteren 15 (Meßzeitpunkt 3) und 30 Minuten (Meßzeitpunkt 4) nach Arbeitsende wiederholt.

Nach Versuchsende wurden durch Hinzufügen einer weiteren, berechneten Menge Perchlorsäure die vier Blutproben 1:5

enteiweißt und für 10 Minuten in der Sorvall-Zentrifuge bei $0 - -4^{\circ}\text{C}$ mit 17000 Umdrehungen pro Minute zentrifugiert. Der erhaltene Überstand wurde mit $5 \text{ mM K}_2\text{CO}_3$ neutralisiert (pH ca. 7,0) und zum zweiten Male fünf Minuten lang bei 5000 Umdrehungen pro Minute zentrifugiert. In dem dekantierten Überstand wurden Acetacetat sofort gemessen, die Probe für die Bestimmung von L-D-Hydroxybutyrat meist eingefroren und spätestens im Laufe des darauffolgenden Tages bestimmt.

Messung der einzelnen Größen:

Hämoglobin:

Die Hämoglobinkonzentrationen im Blut ließen wir vom Zentrallabor der Medizinischen Universitätsklinik Marburg im routinemäßigen Betrieb jeweils nach Versuchsende bestimmen. Diese Messungen werden hier mit dem Coulter Counter, Modell S der Firma Coulter Electronics Inc., Hialeah, Fla., USA durchgeführt.

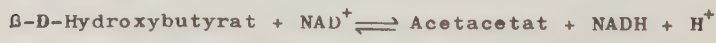
Arbeit:

Die Arbeitsleistung wurde mit Hilfe eines Fahrradergometers der Firma Elema Schönander AB, Industrierägen, Soluna, Schweden gemessen.

Acetacetat:

Die quantitative Bestimmung von Acetacetat führten wir nach der von D. H. Williamson, J. Mellanby und H. A. Krebs entwickelten Methode der enzymatischen Analyse von Acetacetat im Blut aus (27), welche auf folgendem Prinzip beruht:

Die Reaktion



wird von dem Enzym Hydroxybutyrat-Dehydrogenase katalysiert. Bei pH 7,0 und überschüssigem NADH wird Acetacetat zu mindestens 90 % zu Hydroxybutyrat reduziert, wobei gleichzeitig eine äquivalente Menge NADH

zu NAD^+ oxydiert wird. Die Abnahme von NADH führt bei einer Wellenlänge von 334 nm zu einer Abnahme der Lichtabsorption, aus der nach dem Lambert-Beer-schen Gesetz

$$E = \log I_0 / \Delta I = e \cdot c \cdot d$$

der Umsatz obiger Coenzyme und somit die Konzentration von Acetacetat berechnet werden kann.

I_0 = Intensität des eingestrahnten Lichtes

I = Intensität des aus der Meßküvette austretenden Lichtes

e = Extinktionskoeffizient (cm^2/Mol)

c = Konzentration des lichtabsorbierenden Stoffes (Mol/ml)

d = Schichtdicke der Meßküvette (cm)

Wir führten die Messungen mit einem Eppendorffphotometer aus mit dem wir mit Hilfe eines Kompensations-schreibers die Extinktionsänderungen kontinuierlich aufzeichnen konnten. β -D-Hydroxybutyratdehydrogenase und NADH bezogen wir von Boehringer/Mannheim; den für diese Bestimmung notwendigen 0,1 M-Phosphatpuffer (pH 7,0) stellten wir selbst her. Der Ansatz in der Meßküvette setzte sich folgendermaßen zusammen: 0,385 ml Phosphatpuffer, 0,005 ml NADH ($c/10$) und 0,400 ml Extrakt. Gestartet wurde die Reaktion mit zehn λ β -D-Hydroxybutyratdehydrogenase. Die Berechnung von Acetacetat erfolgte nach folgender Formel:

$$\frac{\Delta E \cdot V \cdot VF}{e \cdot d \cdot v \cdot \text{Spr.}} = u \text{ Mol. Acetacetat/g Blut}$$

wobei u einzelnen bedeutet:

ΔE = Extinktionsdifferenz

V = Volumen in der Küvette

e = Extinktionskoeffizient bei 334 nm Wellenlänge für NADH = 6,1

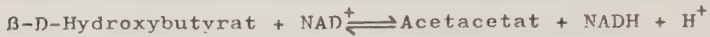
Spr = Spreizung des Schreibers (0 - 0,25)

VF = Verdünnungsfaktor des Extraktes

v = im Test eingesetzte Extraktmenge

β-D-Hydroxybutyrat:

Die Bestimmung von β-D-Hydroxybutyrat beruht auf demselben Prinzip wie die von Acetacetat und wurde ebenfalls von D. H. Williamson, J. Mellanby und H. A. Krebs entwickelt (27). Wir können wieder dieselbe Gleichung wie beim Acetacetat schreiben:



Es sei nochmals erwähnt, daß diese Reaktion von dem Enzym β-D-Hydroxybutyratdehydrogenase katalysiert wird. Bei pH = 8,5 wird Hydroxybutyrat zu 40% zu Acetacetat oxydiert, sodaß es notwendig ist, mit Hilfe eines experimentellen Kunstgriffes die vollständige Oxydation von β-D-Hydroxybutyrat zu erreichen: Fängt man das Acetacetat als Hydrazon ab, so verläuft die Reaktion vollständig von links nach rechts, was zu einer Zunahme der NADH-Extinktion bei 334 nm führt. Die Messungen erfolgten auf die gleiche Weise wie beim Acetacetat. Die für diese Bestimmung notwendigen Puffer, Hydrazinpuffer (pH = 8,5) und Tris-Puffer (pH = 8,5) stellten wir uns selbst her; β-D-Hydroxybutyratdehydrogenase und NAD⁺ stammten von Boehringer Mannheim. Der Bestimmungsansatz für Hydroxybutyrat setzte sich folgendermaßen zusammen: 0,175 ml Hydrazin-Puffer, 0,085 ml Tris-Puffer, 0,300 ml Extrakt, 0,020 ml NAD⁺ (c = 10). Gestartet wurde die Reaktion mit 20 Lambda β-D-Hydroxybutyratdehydrogenase. Die Berechnung erfolgte nach der gleichen Formel wie beim Acetacetat (siehe dort).

Unblutige Kreislaufgrößen:

Der Blutdruck wurde nach der Methode Riva-Rocci am Oberarm gemessen. Atemfrequenz und Puls durch einfaches Auszählen bestimmt.

Errechnete Größen:

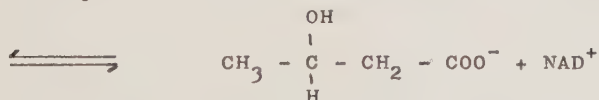
Aus den Werten für Hydroxybutyrat und Acetacetat bildeten wir:

1. bei allen 3 Kollektiven für jede Versuchsperson
einzeln den Quotienten Hydroxybutyrat/Acetacetat,
2. die Summe Hydroxybutyrat + Acetacetat

zu 1.: Hydroxybutyrat und Acetacetat sind eines der bisher in der lebenden Zelle gefundenen Reduktions-Oxydationspaare, deren Redoxpotentiale bekannt sind. Das von Hydroxybutyrat/Acetacetat beträgt z. B.

-0,293 Volt in vivo. Nach Allan Gammeltoft (9) kann der Quotient eines einzelnen Redoxpaares, z. B. Hydroxybutyrat/Acetacetat in gewisser Weise Ausdruck für das gesamte Redoxpotential des Organismus sein.

Darüberhinaus ist zu erwarten, daß dieser Quotient Aussagen über das Gleichgewicht des wasserstoffübertragenden Coenzymsystems NADH/NAD^+ im mitochondrialen



Nach obiger Gleichung müßte ein vermehrter Anfall von $\text{NADH} + \text{H}^+$ das Gleichgewicht von links nach rechts verschieben und somit der Quotient Hydroxybutyrat zu Acetacetat größer werden.

zu 2.: Der Gesamtketokörperspiegel wird in der Literatur allgemein als die Summe von Acetacetat und Hydroxybutyrat definiert. Dies ist zulässig, da Acetacetat in Körperflüssigkeiten nur zu etwa 5 % in der Stunde spontan zu Aceton decarboxyliert (1).

3) Statistische Methoden der Auswertung

Die statistische Auswertung unserer Ergebnisse erfolgte im Institut für medizinische Statistik und Dokumentation Marburg, geleitet von Herrn Prof. Ihm durch Herrn Diplompsychologen Tücke.

Zunächst wurde eine Varianzanalyse für jede Variable einmal zum Vergleich der 4 Meßzeitpunkte untereinander für die 3 Kollektive getrennt durchgeführt und zum zweiten Male zum Vergleich der zeitgleichen Meßzeitpunkte aller 3 Kollektive miteinander, jeweils für die 4 Meßzeitpunkte getrennt. Der zweite Schritt waren multiple Mittelwertsvergleiche nach Duncan, die für die Beurteilung der einzelnen Mittelwerte den Vorteil aufweisen, daß für beliebig viele zu vergleichende Werte jeweils nur ein Differenzwert errechnet wird, bei dessen Unterschreiten zwei zu vergleichende Mittelwerte sich nicht signifikant unterscheiden. Wird dieser Differenzwert, die kritische Mittelwertsdifferenz (KMD) jedoch übertroffen, so unterscheiden sich zwei Werte signifikant voneinander. Das Signifikanzniveau legten wir auf 5 Prozent fest.

C Ergebnisse

1) Arbeitsleistung

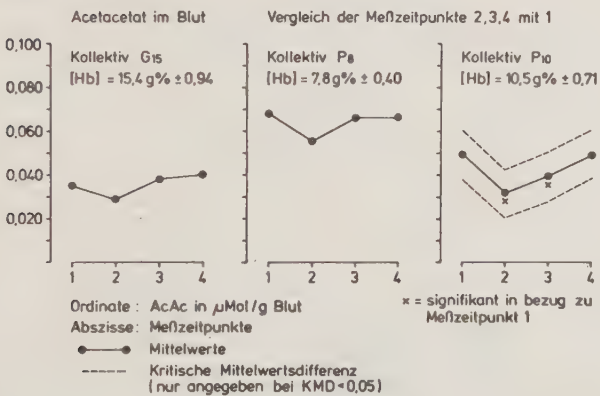
Die am Fahrradergometer geleistete Arbeit betrug 500 kpm/min. = 81 Watt und erstreckte sich über eine Zeitspanne von 6 Minuten. Diese Belastungsstufe wurde von allen Versuchspersonen des Kollektives G 15 laut eigenen Angaben als gering empfunden. Vier unserer niereninsuffizienten Patienten jedoch konnten diese Leistung bei ihrer ersten Untersuchung (vor Transfusion = Kollektiv P 8) über die gesamte Zeitspanne nicht erbringen. Sie brachen die Arbeit vor Erschöpfung vorzeitig ab: einer nach zwei, zwei nach drei und einer nach vier Minuten. Als Grund nannten alle vier eine "Schwäche in den Beinen", einer klagte zusätzlich über "Herzrasen". Bei zwei Patienten war anschließend eine leichte Dyspnoe zu beobachten. Bei der zweiten Untersuchung (nach Transfusion = Kollektiv P 10) setzten wir für diese vier Patienten die Arbeitszeiten entsprechend denen bei der ersten fest, um vergleichbare Bedingungen für die Kollektive P 8 und P 10 zu erhalten. Alle übrigen Patienten konnten

die geforderte Leistung über den gegebenen Zeitraum verrichten. Bei der zweiten Untersuchung (nach Transfusion) gaben drei Patienten spontan ein gesteigertes Wohlbefinden an; drei andere behaupteten, daß sie länger als die geforderte Zeit hätten treten können.

2) Acetacetat (AcAc) s. Fig. 1a, 1b, 1c, Tab. I

Bei Kollektiv G 15 sinkt die AcAc-Konzentration im venösen Blut von 0,035 u Mol/g Blut in Ruhe (Meßzeitpunkt 1) um 0,006 u Mol/g Blut auf 0,029 u Mol/g Blut unmittelbar nach Belastung (Meßzeitpunkt 2) ab. Im Verlauf der darauffolgenden Erholungsphase steigt sie wieder an, übertrifft nach 15 Minuten (Meßzeitpunkt 3) den Ruhewert um 0,003 u Mol/g Blut und erreicht nach insgesamt 30 Minuten (Meßzeitpunkt 4) ihren höchsten Wert von 0,040 u Mol/g Blut. Wegen der hohen kritischen Mittelwertsdifferenzen besteht zwischen den Werten der Meßzeitpunkte 2,3 und 4 gegenüber dem von Meßzeitpunkt 1 keine statistische Signifikanz.

Fig. 1a

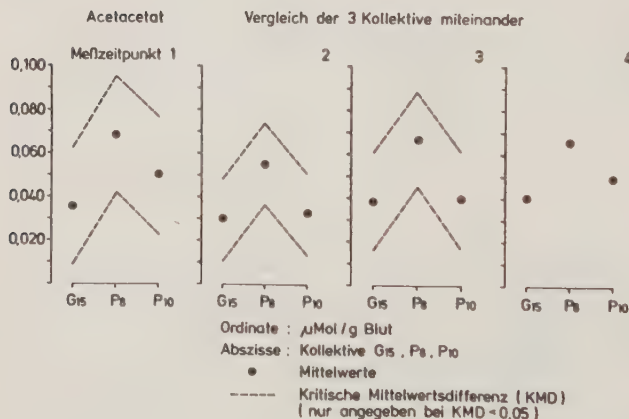


Bei Kollektiv P 8 ist ein ähnlicher Verlauf der AcAc-Konzentrationen zu beobachten. Von 0,068 u Mol/g Blut in Ruhe fällt die Kurve auf 0,055 u Mol/g Blut direkt nach Belastung ab, steigt wieder an, erreicht nach 15 Minuten 0,066 u Mol/g Blut und verläuft von hier an waagerecht bis zum Meßzeitpunkt 4. Zwischen den Meßzeitpunkten 2, 3 und 4 besteht gegenüber 1 wegen der hohen kritischen Mittelwertsdifferenzen keine Signifikanz.

Für Kollektiv P 10 ist die Abnahme der venösen AcAc-Konzentrationen von 0,050 u Mol/g Blut bei Meßzeitpunkt 1 auf 0,032 u Mol/g Blut bei Meßzeitpunkt 2 statistisch verifizierbar. Der Wert des Meßzeitpunktes 3 beträgt 0,039 u Mol/g Blut und unterscheidet sich ebenfalls von 1 signifikant. Die AcAc-Konzentration erreicht 30 Minuten nach Belastung mit 0,049 u Mol/g Blut fast wieder ihren Ausgangswert.

Der Vergleich der drei Kollektive miteinander in bezug auf die venösen AcAc-Konzentrationen ergibt für die

Fig. 1b



einzelnen Meßzeitpunkte getrennt folgendes: in Ruhe (Meßzeitpunkt 1) liegt die mittlere venöse AcAc-Konzentration von Kollektiv P 8 ($0,068$ u Mol/g Blut) signifikant höher als die von G 15. Gegenüber Kollektiv P 10 ist sie nicht signifikant erhöht. Zwischen den Kollektiven P 10 (AcAc = $0,050$ u Mol/g Blut) und G 15 ($0,035$ u Mol/g Blut) besteht ebenfalls kein statistisch verifizierbarer Unterschied.

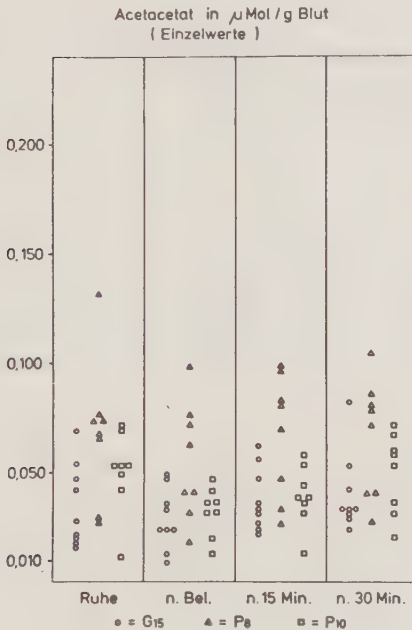


Fig. 1 c

Beim Meßzeitpunkt 2 weist Kollektiv P 8 mit $0,055$ u Mol/g Blut ebenfalls die höchste venöse AcAc-Konzentration auf. Es unterscheidet sich sowohl von Kollektiv G 15 ($0,029$ u Mol/g Blut) wie auch von Kollektiv P 10

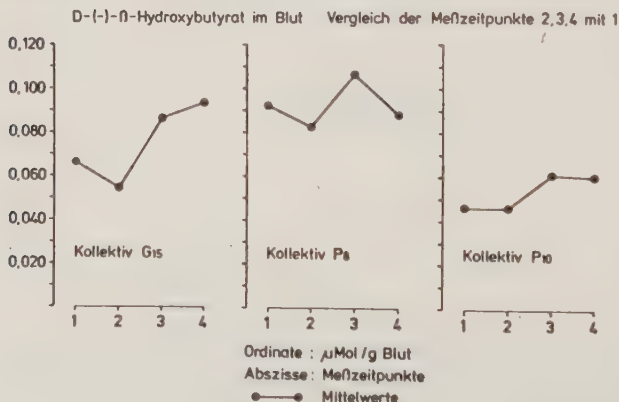
(0,032 u Mol/g Blut) statistisch signifikant. Keine Signifikanz besteht zwischen G 15 und P 10. Für Meßzeitpunkt 3 besteht beim Vergleich der drei Kollektive miteinander ein ähnliches Bild wie bei 2: die mittlere venöse AcAc-Konzentration von Kollektiv P 8 (0,066 u Mol/g Blut) ist gegenüber der von G 15 und P 10 statistisch gesichert erhöht. Mit 0,039 u Mol/g Blut liegt Kollektiv P 10 nur um 0,001 u Mol/g Blut höher als Kollektiv G 15.

Bei Meßzeitpunkt 4 besteht zwischen den einzelnen Kollektiven keine statistische Signifikanz. Der Trend ist jedoch der gleiche wie oben beschrieben: Kollektiv P 8 weist mit 0,066 u Mol/g Blut den höchsten, Kollektiv G 15 mit 0,040 u Mol/g Blut den niedrigsten Mittelwert auf. Die mittlere venöse AcAc-Konzentration liegt für Kollektiv P 10 bei 0,049 u Mol/g Blut.

3) β -D-Hydroxybutyrat (β -BOH) s. Fig. 2a, 2b, 2c, Tab.II

Die Kurve der mittleren venösen β -BOH-Konzentrationen zeigt für Kollektiv G 15 folgenden Verlauf: Von 0,066 u Mol/g Blut in Ruhe fällt sie relativ stark zum Meß-

Fig. 2a



zeitpunkt 2 (0,054 u Mol/g Blut) hin ab, steigt von hierab an, übertrifft mit 0,086 u Mol/g Blut bei Meßzeitpunkt 3 den Ausgangswert und erreicht nach etwas weniger steilem Anstieg mit 0,093 u Mol/g Blut nach 30 Minuten ihren höchsten Wert.

Bei Kollektiv P 8 beträgt die mittlere β -BOH-Konzentration im venösen Blut unmittelbar vor Belastung 0,092 u Mol/g Blut und sinkt direkt nach Beendigung der Ergometerarbeit auf 0,082 u Mol/g Blut ab. Den höchsten Wert erreicht sie 15 Minuten nach Belastung mit 0,107 u Mol/g Blut. Von hier sinkt sie zum Meßzeitpunkt 4 (0,087 u Mol/g Blut) hin wieder ab und liegt hier somit niedriger als ihr Ausgangswert.

Bei Kollektiv P 10 zeigt das Verhalten der venösen β -BOH-Konzentrationen einen gegenüber dem bisher beschriebenen abweichenden Verlauf: die Werte der Meßzeitpunkte 1 und 2 sind mit je 0,046 u Mol/g Blut gleich. 15 Minuten nach Belastungsende wird der Höchstwert (0,061 u Mol/g Blut) erreicht. Von hier fällt die β -BOH-Konzentration jedoch nur um 0,001 u Mol/g Blut zum letzten Meßzeitpunkt hin ab. Bei allen drei Kollektiven bestehen zwischen den Werten der Meßzeitpunkte 2, 3 und 4 einerseits und den Werten von Meßzeitpunkt 1 andererseits wegen der hohen kritischen Mittelwertsdifferenzen keine statistische Signifikanzen.

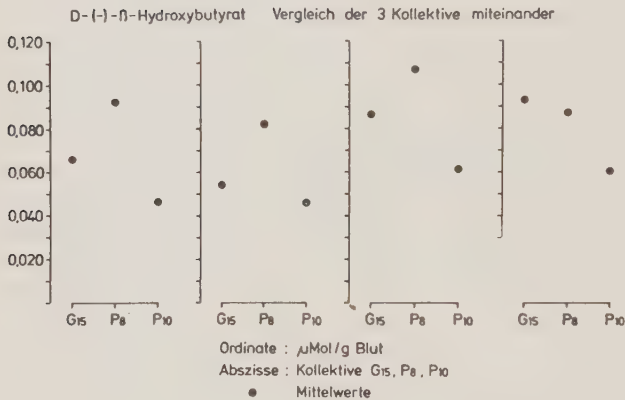
Vergleich der Kollektive miteinander, jeweils für die vier Meßzeitpunkte getrennt: In Ruhe weist Kollektiv P 8 mit 0,092 u Mol/g Blut einen weitaus höheren Wert als die Kollektive G 15 (0,066 u Mol/g Blut) und P 10 (0,046 u Mol/g Blut) auf. Die venöse β -BOH-Konzentration liegt für Kollektiv P 10 beträchtlich niedriger als für G 15.

Direkt nach der Ergometerarbeit zeichnet sich ein gleiches Bild wie bei Meßzeitpunkt 1 ab: Kollektiv P 8 liegt mit 0,082 u Mol/g Blut an der Spitze, es folgen G 15 mit 0,054 u Mol/g Blut und P 10 mit 0,046 u Mol/g Blut.

15 Minuten nach Belastung beträgt die venöse β -BOH-Konzentration bei Kollektiv P 8 0,107 u Mol/g Blut und

liegt damit ebenfalls höher als die von G 15 (0,086 u Mol/g Blut) und P 10 (0,061 u Mol/g Blut).

Fig. 2b



Bei Meßzeitpunkt 4 liegt die von Kollektiv P 8 mit 0,087 u Mol/g Blut unter der von G 15 (0,093 u Mol/g Blut), ist aber um 0,017 u Mol/g Blut höher als die von Kollektiv P 10. Keine statistisch gesicherten Unterschiede bestehen für alle 4 Meßzeitpunkte zwischen den Kollektiven G 15, P 8 und P 10.

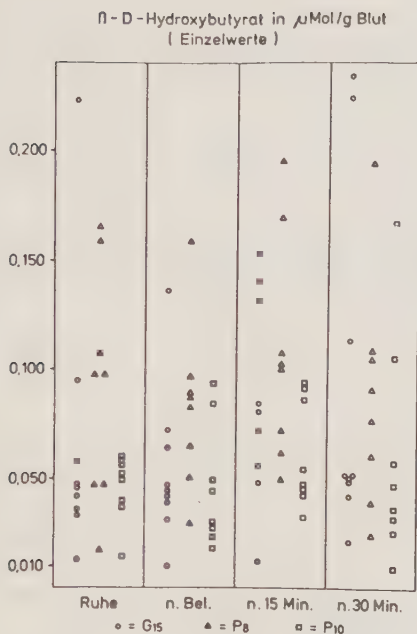
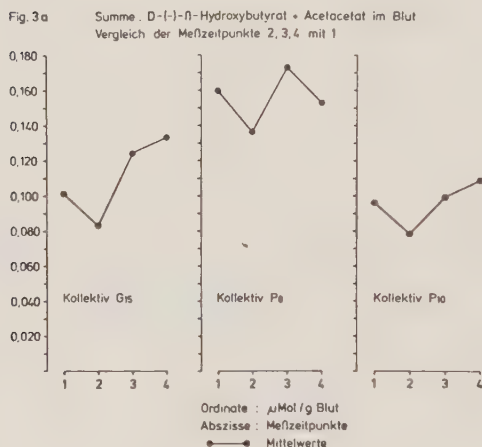


Fig. 2 c

4) Summe β -D-Hydroxybutyrat + Acetacetat s. Fig. 3a, 3b, Tab. III

Die Summe der Ketokörper zeigt ein ähnliches Verhalten wie das ihrer einzelnen Summanden β -D-Hydroxybutyrat und Acetacetat: Kollektiv G 15 zeigt einen Abfall des Gesamtketokörperspiegels von 0,101 u Mol/g Blut in Ruhe auf 0,083 u Mol/g Blut direkt nach der Ergometerbelastung. Die Werte bei 15 und 30 Minuten liegen mit 0,124 bzw. 0,133 u Mol/g Blut beträchtlich über dem Ruhewert. Bei Kollektiv P 8 sinkt die Kurve des Gesamtketokörper-

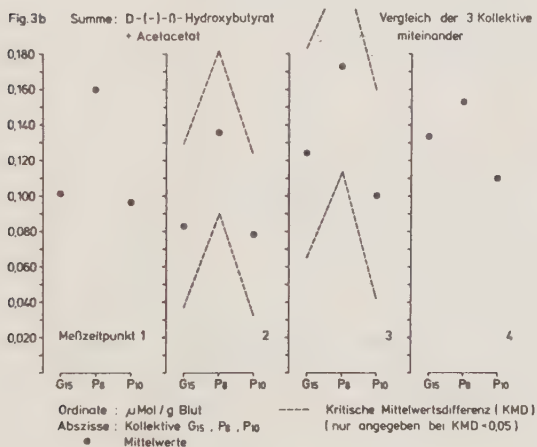
spiegels von $0,160 \mu\text{Mol/g}$ Blut in Ruhe auf $0,136 \mu\text{Mol/g}$ Blut unmittelbar nach Belastung ab, steigt zum Meßzeitpunkt 3 hin steil an, erreicht hier ihren höchsten Wert mit $0,173 \mu\text{Mol/g}$ Blut und fällt von hier wieder ab, um nach 30 Minuten nach Belastungsende $0,153 \mu\text{Mol/g}$ Blut zu erreichen.



Der Kurvenverlauf der mittleren venösen Ketokörperkonzentrationen ist bei Kollektiv P 10 dem von Kollektiv G 15 sehr ähnlich. Im Ganzen ist diese Kurve gegenüber der von G 15 zur Abszisse hin verschoben. Von $0,096 \mu\text{Mol/g}$ Blut bei Meßzeitpunkt 1 sinkt sie zum Meßzeitpunkt 2 ($0,078 \mu\text{Mol/g}$ Blut) hin ab. In der darauffolgenden Erholungsphase steigt sie in den ersten 15 Minuten steil an (Meßzeitpunkt 3: Acetacetat + β -D-Hydroxybutyrat = $0,100 \mu\text{Mol/g}$ Blut) und übertrifft nach etwas abgeflachtem, weiterem Anstieg mit $0,109 \mu\text{Mol/g}$ Blut nach 30 Minuten ihren Ausgangswert um $0,013 \mu\text{Mol/g}$ Blut. Die Gesamtketokörperkonzentrationen

der Meßzeitpunkte 2, 3 und 4 sind bei allen 3 Kollektiven gegenüber dem von Meßzeitpunkt 1 jedoch nicht statistisch signifikant verändert.

Der Vergleich der drei Kollektive miteinander, jeweils für die 4 Meßzeitpunkte getrennt, ergibt für die venösen Ketokörperspiegel folgendes: Meßzeitpunkt 1: Unser Patientenkollektiv P 8 weist den höchsten Wert auf (0,160 u Mol/g Blut). Kollektiv P 10 liegt mit 0,096 u Mol/g Blut um 0,005 u Mol/g Blut unter dem Wert des gesunden Kontrollkollektives. Diese Unterschiede sind statistisch jedoch nicht gesichert.



Meßzeitpunkt 2: Unmittelbar nach der Ergometerarbeit besteht ein statistisch verifizierbarer Unterschied zwischen den Kollektiven G 15 (0,083 u Mol/g Blut) und P 8 (0,136 u Mol/g Blut), ferner zwischen P 8 und P 10 (0,078 u Mol/g Blut). Kollektiv P 8 weist den höchsten venösen Gesamtketokörperspiegel auf; P 10 einen um 0,005 u

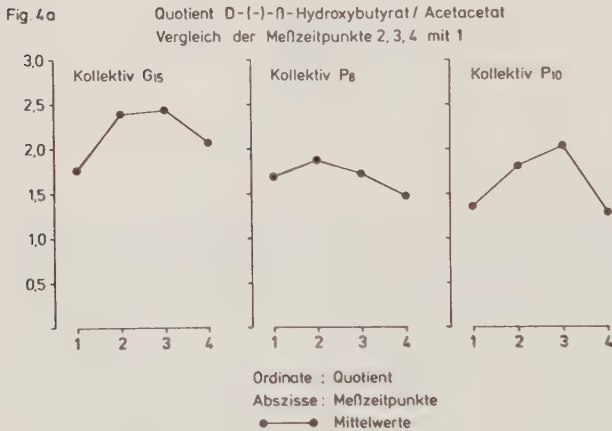
Mol/g Blut niedrigeren als G 15, unterscheidet sich aber nicht signifikant von diesem.

Meßzeitpunkt 3: Kollektiv P 8 hat 15 Minuten nach Arbeitsende den höchsten von uns gemessenen venösen Ketokörperspiegel (0,173 u Mol/g Blut) und unterscheidet sich signifikant von P 10. Keine statistisch gesicherte Differenz liegt zwischen den Kollektiven P 8 und G 15 (0,124 u Mol/g Blut) und zwischen G 15 und P 10 (0,100 u Mol/g Blut) vor.

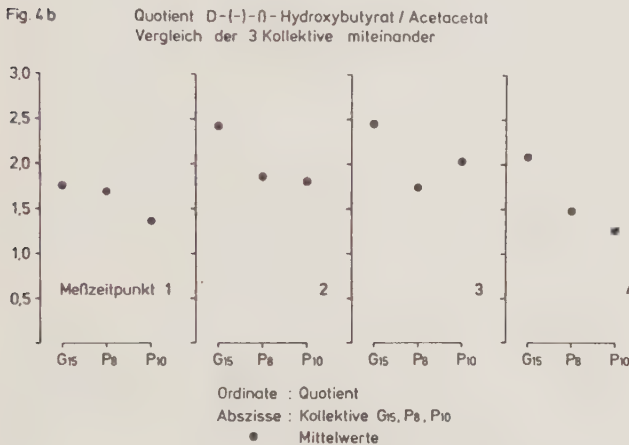
Meßzeitpunkt 4: Hier läßt sich wegen der fehlenden statistischen Signifikanz nur der allgemeine Trend aufzeigen: Kollektiv P 8 übertrifft mit 0,153 u Mol/g Blut sowohl G 15 (0,133 u Mol/g Blut) als auch P 10 (0,109 u Mol/g Blut).

5) Quotient: B-D-Hydroxybutyrat/Acetacetat

s. Figur 4a, 4b, Tab. IV



Wie aus Figur 4a und Tabelle IV zu erschen ist, konnte für den Vergleich der Quotienten β -BOH/AcAc der Meßzeitpunkte 2, 3 und 4 mit dem von Meßzeitpunkt 1 bei unseren drei Kollektiven in keinem Fall eine statistische Signifikanz nachgewiesen werden. Es läßt sich jedoch für alle drei Kollektive ein gemeinsamer Trend aufzeigen: die Quotienten unmittelbar nach der Ergometerbelastung und 15 Minuten danach sind höher als die in Ruhe und 30 Minuten nach Arbeitsende. Dabei sind die



Differenzen zwischen den Meßzeitpunkten 2 und 3 einerseits und 1 und 4 andererseits bei unserem gesunden Kontrollkollektiv am größten, bei Kollektiv P 8 am niedrigsten. Während bei Kollektiv G 15 der Quotient von Meßzeitpunkt 4 größer ist als der von 1, ist dies bei den zwei Patientengruppen umgekehrt.

Beim Vergleich der drei Gruppen miteinander, weist Kol-

lektiv P 10 mit Ausnahme bei Meßzeitpunkt 3 die niedrigsten Quotienten auf. Kollektiv G 15 dagegen in allen Fällen die höchsten. Man kann also mit Ausnahme von Meßzeitpunkt 3 folgende, der Größe der Quotienten nach geordnete Reihenfolge aufstellen: 1. Kollektiv G 15, 2. Kollektiv P 8, 3. Kollektiv P 10.

6) Unblutige Kreislaufgrößen (siehe Tab. V)

a) Blutdruck, systolisch

Der systolische Blutdruck ist bei allen drei Kollektiven direkt nach der 6-minütigen Belastung signifikant gegenüber dem Ruhewert erhöht. Die Meßzeitpunkte 3 und 4 zeigen mit Ausnahme des Meßzeitpunktes 3 bei der gesunden Kontrollgruppe keine statistisch gesicherten Unterschiede gegenüber dem Ruhewert.

Für den Gruppenvergleich läßt sich für alle Meßzeitpunkte das gleiche Bild aufzeichnen: Kollektiv G 15 hat jeweils die niedrigsten, Kollektiv P 10 die höchsten Werte. Statistisch signifikant unterscheiden sich hierbei in allen Fällen Kollektiv G 15 und P 8 und P 10 und G 15 voneinander.

b) Blutdruck, diastolisch (siehe Tab. VI)

Für den diastolischen Blutdruck besteht nur bei Kollektiv G 15 zwischen den Meßzeitpunkten 3 und 4 gegenüber dem von 1 ein statistisch verifizierbarer Unterschied. Bei den Kollektiven P 8 und P 10 sinkt der diastolische Blutdruck nach Belastung leicht ab, um dann wieder in geringem Grade anzusteigen und den höchsten Wert 30 Minuten nach Belastung zu erreichen. Bei Kollektiv G 15 steigt er nach Belastung leicht an und erreicht seinen höchsten Wert schon 15 Minuten nach Belastungsende.

Beim Vergleich der Kollektive G 15, P 8 und P 10 untereinander ergibt sich für die einzelnen Meßzeitpunkte folgendes: Kollektiv G 15 weist bei allen 4 Meßzeitpunkten die niedrigsten, Kollektiv P 10 hingegen die höchsten diastolischen Blutdruckwerte auf. Statistisch signifikante Unterschiede bestehen: bei 1 zwischen G 15/P 8 und G 15/P 10, bei 3 zwischen P 8/P 10 und P 10/G 15, bei

4 zwischen G 15/P 8, G 15/P 10 und P 8/P 10.

c) Puls (siehe Tab. VII)

Die Pulsfrequenz steigt bei allen drei Gruppen nach Belastung signifikant gegenüber dem Ruhewert an und fällt in der darauffolgenden Ruhephase mit Ausnahme bei Kollektiv P 10 während der ersten 15 Minuten annähernd auf ihren Ausgangswert zurück. Bei Kollektiv P 10 sind die Pulswerte 15 und 30 Minuten nach Arbeitsende jedoch noch signifikant gegenüber denen des Ausgangswertes erhöht.

Der Vergleich der 3 Kollektive miteinander zeigt bei allen 4 Meßzeitpunkten das gleiche Schema: Die höchste Pulsfrequenz weist jeweils Kollektiv P 8, die niedrigste hingegen Kollektiv G 15 auf. Zu allen 4 Meßzeitpunkten besteht eine statistische Signifikanz zwischen G 15/P 8 und G 15/ P 10, jedoch keine zwischen den beiden Patientengruppen.

d) Atemfrequenz (siehe Tab. VIII)

Bei allen drei Gruppen ist die Atemfrequenz nach Belastung gegenüber dem Ruhewert statistisch gesichert erhöht. 15 und 30 Minuten nach Beendigung der Ergometerarbeit hat sie ihren Ausgangswert fast wieder vollkommen erreicht.

Bei den Meßzeitpunkten 1, 3 und 4 beträgt die Differenz der Atemfrequenzen zwischen den drei Kollektiven maximal 1. Nur bei Meßzeitpunkt 2 unterscheidet sich Kollektiv G 15 von P 8 signifikant. G 15 hat dabei den niedrigsten, P 8 den höchsten Wert.

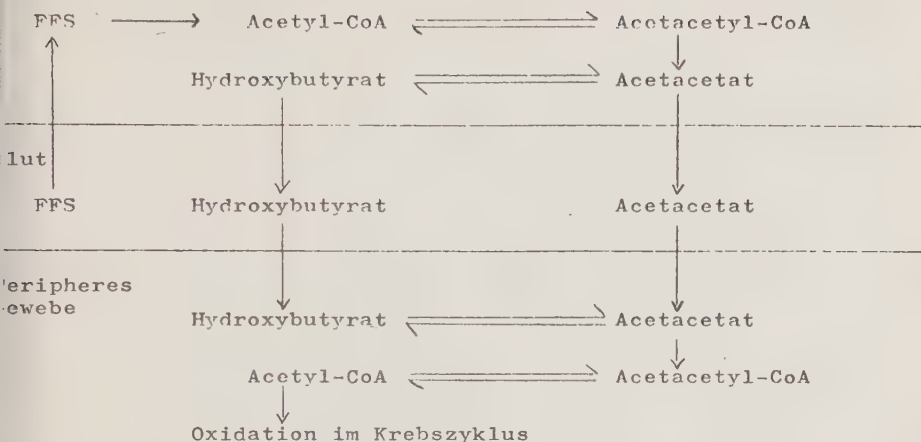
D Diskussion

Vor der Besprechung unserer Ergebnisse ist es notwendig, die Frage zu erörtern, inwieweit sich eine beeinträchtigte Nierenfunktion auf den Gehalt der Ketokörper Acetacetat und β -D-Hydroxybutyrat in Blut auswirkt. Nach Johnson und Passmore (16) ist die Ausscheidungsrate der Ketokörper eine exponentielle Funktion der Blutkonzentrationen. Cahill beziffert die Eliminationsrate durch die Niere selbst bei einem Gesamtketokörperspiegel in

der Höhe von 6-8 mmol/l (die von uns gemessenen Werte liegen im Durchschnitt um das 50-100fache niedriger) auf weniger als 20 % (16). Campanacci und Mitarbeiter, die bei einer Gruppe von Patienten mit stark eingeschränkter Kreatininclearance und einem erhöhtem Acetacetatgehalt im Blut die Ausscheidung von Azetessigsäure im 24 Stundenurin bestimmten, konnten nachweisen, daß kein Zusammenhang zwischen verminderter Nierenfunktion und erhöhten Blutwerten besteht (4). Überdies sind andere organische Anionen wie Lactat und Pyruvat, wie wir selbst nachweisen konnten, bei chronisch niereninsuffizienten Patienten im venösen Blut unter Ruhebedingungen gegenüber Gesunden nicht signifikant erhöht (24). Daraus ergibt sich die Schlußfolgerung, daß bei der Betrachtung der Ketokörper Acetacetat und β -D-Hydroxybutyrat die Ausscheidung seitens der Niere außer acht gelassen werden kann.

Die 6-minütige Ergometerbelastung führt bei allen drei Kollektiven zu ähnlichen Veränderungen der Acetacetatkonzentrationen im venösen Blut: ungeachtet der verschiedenen hohen Ruheausgangswerte ist ein starker, allerdings nur für Kollektiv P 10 statistisch nachweisbarer Abfall des Acetacetatsspiegels direkt nach Belastungsende für alle drei Gruppen gleichermaßen charakteristisch. Alle Kollektiven weisen zu diesem Meßzeitpunkt (2) ihre niedrigsten Werte auf. Während der sich anschließenden, 30-minütigen Erholungsphase kommt es dann wieder zu einem Anstieg der Konzentrationen. Die Ruheausgangslage ist bei Versuchsende annähernd wieder hergestellt. Ein im Prinzip ähnliches und ebenfalls bei den drei Kollektiven gleichsinniges Verhalten zeigen auch β -D-Hydroxybutyrat und die Summe der Ketokörper, mit dem Unterschied, daß deren Blutkonzentrationen bei Meßzeitpunkt 3 und 4 diejenigen bei Meßzeitpunkt 1 überschreiten. Für den Abfall der Ketokörper direkt nach Belastung bieten sich nun zwei mögliche Erklärungen an (siehe Schema):

eber



Schema nach D.H. Williamson

1. eine verminderte Produktion in der Leber auf Grund eines verminderten Zustroms Freier Fettsäuren (FFS) aus peripherem Gewebe oder
2. eine gesteigerte Utilisation im peripheren Gewebe.

L.A. Carlson konnte zeigen, daß dem Abfall von β -D-Hydroxybutyrat im arteriellen Blut von fünf Gesunden während einer ergometrischen Belastung ein Abfall von FFS, ebenfalls im arteriellen Blut gemessen, parallel-lief. Allerdings ist dieser Abfall von FFS nicht statistisch gesichert (5). Keul, Doll und Keppler fanden ebenfalls bei einem geringen Belastungsgrad bei 20 Normalpersonen ein leichtes, jedoch statistisch nicht signifikantes Absinken der FFS. Da bei unseren Messungen dem Abfall der Ketokörper nach Belastung bei allen drei Kollektiven ein signifikanter Anstieg der Pulsrate und des systolischen Blutdruckes gegenübersteht, und Sproule, Mitchel und Miller bei einer Gruppe von Anämiepatienten einen deutlichen Anstieg des Schlagvolumens unter Belastung nachweisen konnten (21), ist mit hoher Wahrscheinlichkeit ein unter der Ergometerarbeit angestie-

genes Herzminutenvolumen (HMV) anzunehmen. Ferner zeigten die Untersuchungen von Sproule und Mitarbeitern, daß die Sauerstoffsättigung im arteriellen Blut bei Anämiepatienten unter Belastung sich nicht verändert (21). Der durch das erhöhte HMV vermehrte Sauerstofftransport zu den peripheren Geweben wird sich unter der Voraussetzung einer nicht erhöhten Mobilisation von FFS während der Belastung in einer gesteigerten Utilisation von Ketokörpern ausdrücken können. Der von uns gemessene Anstieg von β -D-Hydroxybutyrat und der Gesamtketokörper in der sich anschließenden Erholungsphase kann bei einem auf die Ruheausgangslage zurückgekehrten HMV als Ausdruck einer gesteigerten Mobilisation Freier Fettsäuren auf Grund der, während körperlicher Arbeit ansteigenden Blutkatecholamine und der dadurch bedingten, gesteigerten Lipolyse angesehen werden (22, 23, 24).

Die oben angeführten Überlegungen, daß nämlich die Höhe der Blutketokörperspiegel mit gewissen Einschränkungen mit dem im peripheren Gewebe zur Verfügung stehenden Sauerstoffangebot negativ korreliert ist, wird durch den Vergleich unserer drei Kollektive miteinander, jeweils für die 4 Meßzeitpunkte getrennt, weiter bekräftigt: Zu allen 4 Meßzeitpunkten weist das Kollektiv mit dem niedrigsten durchschnittlichen Hämoglobingehalt im Blut (Kollektiv P 8 = 7,8 g % Hb) die höchsten Konzentrationen an Acetacetat, β -D-Hydroxybutyrat und somit auch der Gesamtketokörper auf, wobei die Unterschiede für Acetacetat bei den Meßzeitpunkten 1, 2 und 3 und die für den Gesamtketokörperspiegel bei Meßzeitpunkt 2 gegenüber dem Gesunden Kontrollkollektiv statistisch gesichert sind. Kollektiv P 10 mit einem durchschnittlichen Hämoglobingehalt von 10,5 g % im Blut liegt mit seinen Acetacetat-Konzentrationen zu allen 4 Meßzeitpunkten deutlich unter den Werten von Kollektiv P 8, wobei bei zwei Meßzeitpunkten eine statistische Signifikanz zwischen beiden Gruppen besteht. Von dem gesunden Kontrollkollektiv jedoch unterscheidet

es sich zu keinem Zeitpunkt mehr statistisch gesichert. Die β -D-Hydroxybutyrat-Konzentrationen und die Summe der Ketokörper sind für Kollektiv P 10 sogar niedriger als diejenigen von G 15 und unterscheiden sich wiederum in letzterem bei zwei Meßzeitpunkten von Kollektiv P 8 statistisch signifikant. Obwohl die Pulsfrequenzen bei Kollektiv P 10 durchweg niedriger sind als diejenigen von P 8, besteht jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen beiden. Beide haben aber gegenüber dem gesunden Kontrollkollektiv signifikant erhöhte Werte. Diese Befunde legen die Vermutung nahe, daß der Organismus die durch die Erniedrigung des Hämoglobingehaltes verminderte Sauerstofftransportkapazität durch ein gesteigertes HMV zu kompensieren versucht. Der auf 10,5 g % erhöhte Hämoglobingehalt des Kollektives P 10 bringt aber noch keine statistisch nachweisbare Senkung des HMV mit sich, er verbessert aber gegenüber Kollektiv P 8 die verminderte Sauerstofftransportkapazität insoweit, daß die Utilisation der Ketokörper annähernd wieder normalisiert wird, was dadurch zum Ausdruck kommt, daß die Ketokörperspiegel im venösen Blut keine statistisch nachweisbaren Unterschiede mehr gegenüber unserem gesunden Kontrollkollektiv aufweisen.

Der bei Kollektiv P 8 auf 7,8 g % erniedrigte Hämoglobingehalt führt über die dadurch bedingte, herabgesetzte Sauerstofftransportkapazität wahrscheinlich zu einem gegenüber dem Normalzustand relativen Sauerstoffmangel im peripheren Gewebe. Es ist zu vermuten, daß dieser Sauerstoffmangel sich hemmend auf den Ablauf der Atmungskette in den Mitochondrien auswirkt, was wiederum zu einer Abnahme des für einen reibungslosen Ablauf des Citratzyklus benötigten H_2 -Akzeptors NAD^+ führt. Diese Abnahme von NAD^+ wird eine Verlangsamung der Umlaufgeschwindigkeit des Tricarbonsäurezyklus bewirken. Die Folge davon ist eine verringerte Oxidation aktivierter Essigsäure, die sich über den zu Beginn dieser Arbeit aufgezeichneten Reaktionsmechanismus vermehrt zu Acetat bzw. β -D-Hydroxybutyrat umlagert. Die ketotische

Stoffwechsellaage des chronisch Niereninsuffizienten ist demnach durch einen anderen Mechanismus bedingt, als die des Diabetikers. Während bei letzterem die behinderte Oxidation von Acetyl-CoA im Krebszyklus in ihrer Wirkung hinter anderen Störungen wie z. B. einer gesteigerten Gluconeogenese, einem erhöhten Fettabbau und einem verminderten Fettaufbau zurücktritt, stellt beim chronisch Niereninsuffizienten gerade diese Störung des intermediären Stoffwechsels die Hauptursache seiner Ketose dar.

E Zusammenfassung

Bei acht Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz wurden einmal bei einem Hämoglobingehalt von $7,8 \text{ g } \% \pm 0,40 \text{ S.A.}$ (= Kollektiv P 8) und ein weiteres Mal nach verabfolgten Bluttransfusionen bei einem Hämoglobingehalt von durchschnittlich $10,5 \text{ g } \% \pm 0,71 \text{ S.A.}$ (= Kollektiv P 10) die venösen Acetacetat- und β -D-Hydroxybutyrat-Konzentrationen vor und nach einer 6-minütigen Fahrradergometerarbeit ($500 \text{ kpm/min} = 81 \text{ Watt}$) sowie in der darauffolgenden Erholungsphase nach 15 und 30 Minuten bestimmt. Die gleichen Untersuchungen wurden bei neun Gesunden mit einem durchschnittlichen Hämoglobingehalt von $15,4 \text{ g } \% \pm 0,94 \text{ S.A.}$ vorgenommen (= Kollektiv G 15). Die Versuche ergaben:

1. Die 6-minütige Ergometerarbeit führt bei allen drei Kollektiven zu einer deutlichen Erniedrigung der Acetacetat- und β -D-Hydroxybutyrat-Konzentrationen. In der Erholungsphase nehmen die Acetacetat- und β -D-Hydroxybutyrat-Konzentrationen kontinuierlich zu, nach 30 Minuten haben die Acetacetatspiegel die Ruhewerte wieder erreicht, während die β -D-Hydroxybutyrat-Konzentrationen die Ausgangswerte überschreiten.
2. Beim Vergleich der drei Kollektive miteinander weist Kollektiv P 8 mit dem niedrigsten Hämoglobingehalt zu allen 4 Meßzeitpunkten die höchsten venösen Acetacetat- und β -D-Hydroxybutyrat-Konzentrationen auf. Die Acetacetat-Konzentrationen des Kollektives P 10

sind gegenüber der gesunden Kontrollgruppe nur noch mäßig erhöht, die β -D-Hydroxybutyrat-Konzentrationen unterschreiten sogar deren Werte.

Unter der Voraussetzung, daß die Belastung nicht zu einer verminderten Abbaurrate freier Fettsäuren geführt hat, kann das Absinken der Ketokörper nach Belastung als Ausdruck eines gesteigerten Abbaus aufgefaßt werden. Dieser könnte die Folge einer verbesserten Sauerstoffversorgung der Gewebe sein, z.B. durch eine Erhöhung des Herzminutenvolumens nach Belastung oder durch eine Erhöhung der Sauerstofftransportkapazität nach Anhebung der Hämoglobinkonzentration mittels Vollbluttransfusionen. Diese Ergebnisse weisen daraufhin, daß die ketotische Stoffwechsellaage von Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz wenigstens teilweise durch eine Hemmung der Abbaurrate von Acetacetat und β -D-Hydroxybutyrat auf Grund einer verminderten Sauerstofftransportkapazität bedingt sein könnte.

Acetacetat in $\mu\text{Mol/g}$ Blut

Tabelle I

	Ruhe	nach Belastung	nach 15 Min.	nach 30 Min.	
G 15 (n = 10)	0,035	0,029	0,038	0,040	
P 8 (n = 9)	0,068	0,055	0,066	0,066	
P 10 (n = 9)	0,050	0,032	0,039	0,049	
Signifikanz des Unterschiedes zwischen den Kollektiven					
G 15 $\leftrightarrow$ P 8	+	+	+	$\emptyset$	
G 15 $\leftrightarrow$ P 10	$\emptyset$	$\emptyset$	$\emptyset$	$\emptyset$	
P 8 $\leftrightarrow$ P 10	$\emptyset$	+	+	$\emptyset$	
KMD ($p < 0,05$)	0,027	0,019	0,022	$> 0,05$	
Signifikanz des Unterschiedes zum Ruhewert					KMD
G 15		$\emptyset$	$\emptyset$	$\emptyset$	$> 0,05$
P 8		$\emptyset$	$\emptyset$	$\emptyset$	$> 0,05$
P 10		+	+	$\emptyset$	0,011

D-(-)- β -Hydroxybutyrat in $\mu\text{Mol/g}$ Blut

Tabelle II

	Ruhe	nach Belastung	nach 15 Min.	nach 30 Min.	
G 15 (n = 10)	0, 066	0, 054	0, 086	0, 093	
P 8 (n = 9)	0, 092	0, 082	0, 107	0, 087	
P 10 (n = 9)	0, 046	0, 046	0, 061	0, 060	
Signifikanz des Unterschiedes zwischen den Kollektiven					
G15 ↔ P 8	∅	∅	∅	∅	
G15 ↔ P 10	∅	∅	∅	∅	
P 8 ↔ P 10	∅	∅	∅	∅	
KMD (p<0, 05)	> 0, 05	> 0, 05	> 0, 05	> 0, 05	
Signifikanz des Unterschiedes zum Ruhewert				KMD	
G 15	∅	∅	∅	∅	> 0, 05
P 8	∅	∅	∅	∅	> 0, 05
P 10	∅	∅	∅	∅	> 0, 05

Summe: D-(-)- β -Hydroxybutyrat + Acetacetat
in μ Mol/g Blut

Tabelle III

	Ruhe	nach Belastung	nach 15 Min.	nach 30 Min.	
G 15 (n = 10)	0,101	0,083	0,124	0,133	
P 8 (n = 9)	0,160	0,136	0,173	0,153	
P 10 (n = 9)	0,096	0,078	0,100	0,109	
Signifikanz des Unterschiedes zwischen den Kollektiven					
G 15 ↔ P 8	∅	+	∅	∅	
G 15 ↔ P 10	∅	∅	∅	∅	
P 8 ↔ P 10	∅	+	+	∅	
KMD (p<0,05)	>0,05	0,046	0,059	>0,05	
Signifikanz des Unterschiedes zum Ruhewert					KMD
G 15		∅	∅	∅	> 0,05
P 8		∅	∅	∅	> 0,05
P 10		∅	∅	∅	> 0,05

Quotient D-(-)- β -Hydroxybutyrat/Acetacetat

Tabelle IV

	Ruhe	nach Belastung	nach 15 Min.	nach 30 Min.	
G 15 (n = 10)	1,76	2,41	2,44	2,08	
P 8 (n = 9)	1,70	1,88	1,73	1,48	
P 10 (n = 9)	1,36	1,80	2,03	1,26	
Signifikanz des Unterschiedes zwischen den Kollektiven					
G 15 $\longleftrightarrow$ P 8	$\emptyset$	$\emptyset$	$\emptyset$	$\emptyset$	
G 15 $\longleftrightarrow$ P 10	$\emptyset$	$\emptyset$	$\emptyset$	$\emptyset$	
P 8 $\longleftrightarrow$ P 10	$\emptyset$	$\emptyset$	$\emptyset$	$\emptyset$	
KMD ($p < 0,05$)	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	
Signifikanz des Unterschiedes zum Ruhewert					KMD
G 15		$\emptyset$	$\emptyset$	$\emptyset$	>0,05
P 8		$\emptyset$	$\emptyset$	$\emptyset$	>0,05
P 10		$\emptyset$	$\emptyset$	$\emptyset$	>0,05

Blutdruck, systolisch mm Hg

Tabelle V

	Ruhe	nach Belastung	nach 15 Min.	nach 30 Min.	
G 15 (n = 10)	122	154	132	127	
P 8 (n = 9)	147	209	156	149	
P 10 (n = 9)	152	210	160	156	
Signifikanz des Unterschiedes zwischen den Kollektiven					
G 15 ↔ P 8	+	+	+	+	
G 15 ↔ P 10	+	+	+	+	
P 8 ↔ P 10	∅	∅	∅	∅	
KMD (p < 0,05)	12,1	18,3	12,4	10,9	
Signifikanz des Unterschiedes zum Ruhewert					KMD
G 15		+	+	∅	5,8
P 8		+	∅	∅	9,9
P 10		+	∅	∅	8,9

Blutdruck, diastolisch MM HG

Tabelle VI

	Ruhe	nach Belastung	nach 15 Min.	nach 30 Min.	
G 15 (n = 10)	80	84	87	85	
P 8 (n = 9)	91	85	93	96	
P 10 (n = 9)	98	88	103	106	
Signifikanz des Unterschiedes zwischen den Kollektiven					
G 15 $\longleftrightarrow$ P 8	+	$\emptyset$	$\emptyset$	+	
G 15 $\longleftrightarrow$ P 10	+	$\emptyset$	+	+	
P 8 $\longleftrightarrow$ P 10	$\emptyset$	$\emptyset$	+	+	
KMD (p<0, 05)	9, 0	> 0, 05	9, 7	8, 2	
Signifikanz des Unterschiedes zum Ruhewert					KMD
G 15		$\emptyset$	+	+	5, 0
P 8		$\emptyset$	$\emptyset$	$\emptyset$	8, 0
P 10		$\emptyset$	$\emptyset$	$\emptyset$	10, 4

Puls

Tabelle VII

	Ruhe	nach Belastung	nach 15 Min.	nach 30 Min.	
G 15 (n = 10)	62	71	66	63	
P 8 (n = 9)	81	114	86	87	
P 10 (n = 9)	74	103	82	82	
Signifikanz des Unterschiedes zwischen den Kollektiven					
G 15 $\longleftrightarrow$ P 8	+	+	+	+	
G 15 $\longleftrightarrow$ P 10	+	+	+	+	
P 8 $\longleftrightarrow$ P 10	Ø	Ø	Ø	Ø	
KMD (p<0, 05)	9,7	14,9	10,2	8,6	
Signifikanz des Unterschiedes zum Ruhewert					KMD
G 15	+	Ø	Ø	Ø	5,1
P 8	+	Ø	Ø	Ø	7,2
P 10	+	+	+	+	5,8

Atemfrequenz

Tabelle VIII

	Ruhe	nach Belastung	nach 15 Min.	nach 30 Min.	
G 15 (n = 10)	14	18	15	14	
P 8 (n = 9)	13	23	14	14	
P 10 (n = 9)	14	22	15	15	
Signifikanz des Unterschiedes zwischen den Kollektiven					
G 15 ↔ P 8	∅	+	∅	∅	
G 15 ↔ P 10	∅	∅	∅	∅	
P 8 ↔ P 10	∅	∅	∅	∅	
KMD (p < 0,05)	> 0,05	4,6	> 0,05	> 0,05	
Signifikanz des Unterschiedes zum Ruhewert					KMD
G 15		+	∅	∅	2,2
P 8		+	∅	∅	2,7
P 10		+	∅	∅	2,6

Tabelle: Acetacetat in $\mu\text{Mol/g}$ Blut (Einzelwerte)

G 15 - Gesunde Kontrollpersonen		Hb 15 g %		
Name	Ruhe	nach Belastung	nach 15 Min.	nach 30 Min.
Hans K.	0,027	0,024	0,022	0,024
Wolf-Dieter W.	0,022	0,009	0,024	0,029
Werner K.	0,018	0,013	0,027	0,033
Heinz Sch.	0,042	0,033	0,036	0,033
Helga L.	0,069	0,049	0,031	0,053
Detlef F.	0,054	0,036	0,062	0,082
Karl A.	0,047	0,047	0,056	0,033
Stefan T.	0,016	0,024	0,033	0,031
Winfried N.	0,020	0,024	0,047	0,042
Mittelwert	0,035	0,029	0,038	0,040

P 10 Hb: 10 g % -				Patienten		- P 8 Hb: 8 g %		
Ruhe	nach Belastung	nach 15 Min.	nach 30 Min.	Name	Ruhe	nach Belastung	nach 15 Min.	nach 30 Min.
0,049	0,036	0,031	0,036	Ernst Sch.	0,073	0,071	0,082	0,085
0,071	0,047	0,058	0,067	Helga B.	0,131	0,098	0,098	0,104
0,053	0,031	0,044	0,058	Klara H.	0,067	0,062	0,096	0,078
0,069	0,042	0,053	0,059	Robert S.	0,076	0,076	0,080	0,071
0,053	0,020	0,038	0,053	Heinrich T.	0,073	0,040	0,047	0,040
0,011	0,013	0,013	0,020	Kurt B.	0,029	0,031	0,026	0,040
0,042	0,031	0,038	0,031	Joachim K.	0,027	0,018	0,033	0,027
0,053	0,036	0,036	0,071	Hans G.	0,066	0,040	0,069	0,080
0,050	0,032	0,039	0,049	Mittelwert	0,068	0,055	0,066	0,066

Tabelle: 8-D-Hydroxybutyrat in $\mu\text{Mol/g Blut}$ (Einzelwerte)

G 15 - Gesunde Kontrollpersonen			Hb 15 g %	
Name	Ruhe	nach Belastung	nach 15 Min.	nach 30 Min.
Hans K.	0,042	0,039	0,084	0,052
Wolf-Dieter W.	0,046	0,072	0,080	0,052
Werner K.	0,047	0,042	0,056	0,050
Heinz Sch.	0,036	0,031	0,048	0,049
Helga L.	0,223	0,136	0,140	0,234
Detlef F.	0,095	0,064	0,153	0,224
Karl A.	0,058	0,044	0,072	0,042
Stefan T.	0,013	0,010	0,012	0,021
Winfried N.	0,033	0,047	0,131	0,113
Mittelwert	0,066	0,054	0,086	0,093

P 10 Hb: 10 g %				Patienten		P 8 Hb: 8 g %			
Ruhe	nach Belastung	nach 15 Min.	nach 30 Min.	Name	Ruhe	nach Belastung	nach 15 Min.	nach 30 Min.	
0,040	0,044	0,042	0,036	Ernst Sch.	0,165	0,158	0,195	0,194	
0,052	0,093	0,094	0,105	Helga B.	0,097	0,064	0,100	0,060	
0,056	0,018	0,054	0,031	Klara H.	0,047	0,082	0,169	0,108	
0,057	0,027	0,047	0,047	Robert S.	0,107	0,087	0,107	0,076	
0,014	0,023	0,032	0,009	Heinrich T.	0,097	0,088	0,061	0,024	
0,059	0,084	0,086	0,057	Kurt B.	0,017	0,029	0,049	0,039	
0,037	0,030	0,045	0,025	Joachim K.	0,158	0,096	0,102	0,104	
0,049	0,049	0,091	0,167	Hans G.	0,047	0,050	0,071	0,090	
0,046	0,046	0,061	0,060	Mittelwert	0,092	0,082	0,107	0,087	

L I T E R A T U R

- 1) Bergmann, E.N., K. Kon, and M.L. Katz: Quantitative measurements of acetoacetate metabolism and oxidation in sheep. *Am. J. Physiol.* 205 (4): 658-662 (1963)
- 2) Bergmeyer H.U.: In: Methoden der enzymatischen Analyse (Hrsg. H.U. Bergmeyer) Grundlagen der enzymatischen Analyse Verlag Chemie Weinheim (1962)
- 3) Bremer, J.: Pathogenesis of Ketonemia *Scand. J. clin. Lab. Invest.* 1968 pp. 105-108
- 4) Campanacci, L., G.F. Guynieri, N. Siliprandi, and E. Fiaschi: Metabolic studies of acetoacetate, pyruvate, lactate and citrate in uremic acidosis: *Clin. Chim. Acta*, 20 (1968) 341-347
- 5) Carlson, L.A., L.G. Ekelung, and S.O. Fröberg: Concentration of Triglycerides, Phospholipids and Glycogen in Skeletal Muscle and of Free Fatty Acids and 3-Hydroxybutyric Acid in Blood in Man in Response to Exercise. *Europ. J. clin. Invest.* 1 248-254 (1971)
- 6) Corbett, J.L., R.H. Johnson, H.A. Krebs, J.L. Walton, and D.H. Williamson: The effect of exercise on blood ketone-body concentrations in athletes and untrained subjects. *J. Physiol. (London)* 201: 83 P - 84 P (Apr. 69)
- 7) Eigler, J.E., Buchborn und P. Deetjen: Niere und ableitende Haarnwege In: Klinische Pathophysiologie (Hrsg. Walter Siegenthaler) Thieme Stuttgart (1970)
- 8) Fiaschi, E., N. Siliprandi, L. Campanacci, G.F. Guarnieri: Research on blood acetoacetate, pyruvate, lactate and citrate in chronic hyperazotemic renal insufficiency. *Minerva Nefrologica (Torino)* 14: 44-50 (1967)
- 9) Gammeltoft, A.: The Ration 3 Hydroxybutyric Acid/Acetoacetic Acid in Blood under Various Experimental Conditions. *Acta Physiol. Scand.* 24: 35-48 1951

- 10) Guarnieri, G.F., G. Bazzato, E. Bruschi, L. Campanacci
Acetoacetate, 3-hydroxybutyrate, lactate,
pyruvate and α -ketoglutarate in blood in chro-
nic uremia patients treated with periodic
hemodialysis. *Giornale di Clinica Medica*
(Bologna) 50:222-232 (1969)
- 11) Guarnieri, G.F., L. Fiaschi, E. Bruschi, L. Campanacci
Blood acetoacetate, 3 hydroxybutyrate, lactate,
pyruvate and 2-ketoglutarate behaviour in
chronic uremia during a single hemodialysis.
Giornale di Clinica Medica (Bologna) 50:
1044-1056 (1969)
- 12) Hellman, D.E., B. Senior, M. Goodman: Antilipolytic
effects of 3-Hydroxybutyrate Metabolism: Clini-
cal and Experimental (New York) 18: 906-915
(1969)
- 13) Johnson, R.H., J.L. Walton: Acetoacetate tolerance
before, during and after exercise. *J. Physiol.*
(London) 206: 21 P-22P (1970)
- 14) Johnson, R.H., J.L. Walton: The effect of exercise
upon acetoacetate metabolism in athletes and
non-athletes. *Q.J. Exp. Physiol.* 57: 73-79
(1972)
- 15) Keul, J., E. Doll, D. Keppler: Zum Stoffwechsel des
Skelettmuskels. I. Glucose, Lactat, Pyruvat und
freie Fettsäuren im arteriellen und venösen
Blut der arbeitenden Muskulatur bei Hoch-
leistungssportlern. *Pflügers Archiv* 301:
198-213 (1968)
- 16) Levitt, J.I.: Acetoacetate and D-3-hydroxybutyrate
concentrations in chronic renal insufficiency.
Clin. Chim. Acta 24: 13-17 (1969)
- 17) McGarry, J.D., D.W. Forster: Regulation of Keto-
genesis and Clinical Aspects of the Ketotic
State. *Metabolism* Vol. 21 No. 5 (May) 1972,
471-489

- 18) Miller, H., B. Issekutz jr., P. Paul, K. Rodahl:
Effect of lactic acid on plasma free fatty
acids in pancreatectomized dogs. *Am. J. Physiol.*
207 (6): 1226-1230 (1964)
- 19) Renner, D., R. Heintz: Untersuchungen des Zell-
stoffwechsels im Serum von Kranken mit Urämie.
Klin. wscrh. 44. Jg., Heft 20 1204-1209 (1966)
- 20) Rooth, G., B. Kagedal, S. Carlström: The effect of
inhibition of lypolysis on blood concentrations
of 3-hydroxybutyrate and acetoacetate. *Clin. Sci.*
37: 143-150 (1969)
- 21) Sprozle, B.J., Mitchell, J.H., W.F. Miller: Cardio-
pulmonary physiological responses to heavy
exercise in patients with anemia. *J. clin. Invest.*
38: 378-387 (1959)
- 22) Sutherland, E.W., I. Oye, R.W. Butcher: The action
of epinephrine and the role of the adenyl cyclase
system in hormone action. *Recent Progr. Hormone
Res.* 21 623 (1965)
- 23) Svedmyr, N.: Studies on the relationships between
some metabolic effects of thyroid hormones and
catecholamines in animals and man. *Acta physiol.*
scand. 68 Suppl. 274 (1966)
- 24) Thüroff, J.: Inaugural Dissertation, Marburg/Lahn 1974
- 25) Vendsalu, A.: Studies on adrenaline and noradrenaline
in human plasma. *Acta physiol. scand.* 49 Suppl. 173
(1960)
- 26) Wildenhoff, K.E.: Diurnal variations in the con-
centrations of blood acetoacetate, 3-hydroxy-
butyrate and glucose in normal persons. *Acta med.*
scand. 191: 303-306 (1972)
- 27) Williamson, D.H.: Physiological ketosis, or why
ketone bodies? *Postgraduate Medical Journal* (June
Suppl. 1971), 371-375
- 28) Williamson, D.H., J. Mellanby: In: *Methoden der enzy-
matischen Analyse* (Hrsg. H.U. Bergmeyer): *Acet-
acetat*. Verlag Chemie Weinheim (1962)

- 29) Williamson, D.H., J. Mellanby: In: Methoden der enzymatischen Analyse (Hrsg. H.U. Bergmeyer): D-(-)3-Hydroxybutyrat. Verlag Chemie Weinheim (1962)

Meine akademischen Lehrer waren:

Amon, Arndt, Barthelmai, Bode, Bommer, Braasch,
Buchholz, Castenholz, Daume, Dehnicke, Dölle,
Dombrowski, Dimroth, Dittrich, Englhardt, Eschen-
bach, Exner, Friedrich, Ganz, Gerdes, Golenhofen,
Gottesbüren, Graul, Hamelmann, Hamm, Hardewig,
Havemann, Hensel, Heß, Heuser, Hildebrandt, Höhl,
Hohorst, Hort, Jacob, Kaffarnik, Kühnel, Lange,
Linneweh, Lorenz-Meyer, Mann, Martini, Petry, Pots,
Reim, Riecken, Rodeck, Rohen, Schleyer, Schmid,
Schmitz-Moormann, Seidel, Seybold, Siegert, Sodo-
mann, Straub, Strohmeier, Thoenes, Uhlarik, Walcher,
Wehrmeyer, Wienbeck, Willenbockel.

. Mein Lebenslauf

Am 24. März 1950 wurde ich in Hachenburg im Oberwesterwald als drittes Kind des Arztehepaares Dr. med. H. und Dr. med. A. Janssen geboren. Meine Eltern führen gemeinsam eine Landarztpraxis in Westerbürg/Westerwald. 1956 trat ich in die dortige Volksschule ein und wechselte 1960 in die Sexta des staatliche Gymnasiums Westerbürg über. 1968 legte ich an dieser Schule meine Reifeprüfung ab. Da mir ein Studienplatz in Medizin zunächst verweigert wurde, studierte ich im Wintersemester 1968/69 in Marburg Chemie. Im Sommersemester 69 erhielt ich dann Gelegenheit zum Medizinstudium, das ich auch dann ohne Unterbrechung in Marburg betrieb. Die naturwissenschaftliche Vorprüfung legte ich nach dem Sommersemester 1969 und die ärztliche Vorprüfung nach dem Wintersemester 1971/72 ab. Mein medizinisches Staatsexamen findet in der Zeit vom 15. Juli bis zum 17. Dezember 1974 in Marburg statt.



